

武蔵野大学学術機関リポジトリ Musashino University Academic Institutional Repository

急性期治療に使用する薬剤の治療効果及び安全性を予測する因子の探索

著者	小澤 拓馬
学位名	博士（薬科学）
学位授与機関	武蔵野大学
学位授与年度	2018年度
学位授与番号	32680甲第47号
URL	http://id.nii.ac.jp/1419/00000976/

博士学位論文

急性期治療に使用する薬剤の治療効果
及び安全性を予測する因子の探索

2019 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

小澤 拓馬

目次

略語表	1
-----	---

要旨	3
----	---

緒言	8
----	---

第1章

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害におけるシベレスタットの治療効果の 予測	11
---	----

背景・目的	12
-------	----

方法	18
----	----

結果	22
----	----

考察	28
----	----

第2章

脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現のリスク因子	33
----------------------------------	----

背景・目的	34
-------	----

方法	36
----	----

結果	40
----	----

考察	46
----	----

総括	49
----	----

謝辞	50
----	----

参考文献	51
------	----

略語表

[H ⁺]	水素イオン濃度
Alb	albumin ; アルブミン
ALI	acute lung injury ; 急性肺障害
ALP	alkaline phosphatase ; アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase ; アラニンアミノ基転移酵素
AST	aspartate aminotransferase ; アスパラギン酸アミノ基転移酵素
BUN	blood urea nitrogen ; 血清尿素窒素
Cl ⁻	クロライドイオン濃度
CRP	C-reactive protein ; C-反応性蛋白
DIC	disseminated intravascular coagulation ; 播種性血管内凝固症候群
eGFR	estimate glomerular filtration rate ; 推定糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration ; 米国食品医薬品局
K ⁺	カリウムイオン濃度
KDIGO	kidney disease improving global outcomes
LDH	lactate dehydrogenase ; 乳酸脱水素酵素
Na ⁺	ナトリウムイオン濃度

Neut	neutrophil ; 好中球分率
OAT1/3	organic anion transporter1/3 ; 有機アニオントランスポーター1/3
PCO ₂	partial pressure of carbon dioxide in arterial blood ; 動脈血二酸化炭素分圧
pH	水素イオン指数
Plt	platelet ; 血小板
PO ₂	partial pressure of oxygen in arterial blood ; 動脈血酸素分圧
RBC	red blood cell ; 赤血球
Scr	serum creatinine ; 血清クレアチニン値
SIRS	systemic inflammatory response syndrome ; 全身性炎症反応症候群
SpO ₂	percutaneous arterial oxygen saturation ; 経皮的動脈血酸素飽和度
STRIVE study	Sivelestat Trial in ALI Patients Requiring Mechanical Ventilation study
TdP	Torsade de Pointes ; トルサード・ド・ポワント
VFD	Ventilator-Free Days ; 人工呼吸器離脱期間
WBC	white blood cell ; 白血球
γ -GTP	γ -glutamyltransferase ; γ -グルタミルトランスフェラーゼ

要旨

日本の製薬企業のグローバル展開の広がりに伴い、近年は海外で高い評価を得ている日本発医薬品が多く発売されている。一方、新規性が高く日本では医薬品として承認され使用されているものの、海外では十分な有効性を証明できずグローバルに展開されなかった医薬品も多い。また、副作用の発現により使用が制限されたり発売中止に追い込まれたりする場合も報告されている。十分な有効性が得られない理由の一つにノンレスポnderの存在が挙げられる。医薬品に対するノンレスポnderの存在は、疾患の重篤度や病態、遺伝的要因などによる治療効果の大きな個人差が原因と考えられる。ノンレスポnderを事前に予測する因子を明らかにすることは、レスポnderのみに治療をおこなうことで有効性を高めるだけでなく、無駄な薬剤投与を制限して副作用の防止や医療費の削減にも繋がる。副作用についても、腎臓や肝臓など消失臓器の機能不全、併用薬の存在、遺伝的要因により発現のしやすさに個人差を生じるといわれており、その要因が明らかとなれば副作用を回避することが可能となる。こうした有効性を高めたり副作用を回避したりする臨床情報を蓄積することにより、医薬品の評価を高めることができる。

本研究では、病態の変化が激しく多くの薬剤が併用される急性期治療に着目し、日本発医薬品であるシベレスタットの治療効果の予測因子およびエダラボンの腎機能障害の予測因子を探索することで、医師への処方提案による医薬品適正使用へ貢献することを目的とする。

1. 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果の予測

方法

2006 年 4 月から 2012 年 3 月までの 6 年間に社会医療法人社団 新都市医療研究会〔関越〕会 関越病院（以下当院）においてシベレスタットナトリウム水和物（以下シベレスタット）が投与された患者 68 例を対象とし、電子カルテより、年齢、性別、体重、併用薬（内服薬及び注射薬）、投与量、ALT、AST、LDH、ALP、 γ -GTP、アルブミン値、BUN、血清クレアチニン(Scr)、赤血球数、白血球数、好中球分率、血小板数、CRP、pH ($[H^+]$)、 PO_2 、 PCO_2 を抽出した。シベレスタットを投与された患者のうち、投与期間が 1 日のみの患者、シベレスタットの投与前 1 週間以内の採血データの無い患者、他院へ転院した患者、人工呼吸器未使用患者を除外し、解析対象は 53 例となった。28 日以内の人工呼吸器からの離脱を有効性の基準とし、患者を有効群（28 例）と無効群（25 例）に 2 群化した。抽出した患者情報は 2 群間において t 検定あるいは χ^2 検定をおこない、予測因子の特定のために SPSS[®]を用いてロジスティック回帰分析をおこなった。

予測因子そのものが直接人工呼吸器離脱に関与している可能性があるため、追加検討としてシベレスタットを投与されていない人工呼吸器使用患者群において、人工呼吸器離脱に関与する因子の探索をおこなった。2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの 2 年間に当院において人工呼吸器を使用した患者 231 例を対象とした。人工呼吸器を使用した患者のうち、シベレスタット投与患者、術前術後の一時的な使用患者、入院後 24 時間以内に死亡した患者を除外し、解析対象は 105 例となった。先の研究と同様、28 日以内の人工呼吸器からの離脱を基準とし、離脱群（56 例）と非離脱群（49 例）に 2 群化し、 t 検定あるいは χ^2 検定をおこなった後、SPSS[®]を用いてロジスティック回帰分析をおこなった。

結果・考察

人工呼吸器離脱群と非離脱群との間で有意差のあった因子として、年齢、RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 、 PCO_2 が挙げられた。ロジスティック回帰分析の結果、RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 が有意に関連する因子となったが、感度分析により PO_2 は臨床的に有意な因子ではないと判断し除外した。

シベレスタット非投与の追加検討において、離脱群は $[H^+]$ の値が非離脱群よりも有意に低かった。このことは、 $[H^+]$ はシベレスタットの投与に関係なく人工呼吸器離脱の予測因子であることを示しており、シベレスタットの治療効果を予測する因子ではないと判断した。一方、RBC は両群間で有意差はなかった。つまり、RBC はシベレスタットが投与されたときのみ人工呼吸器離脱の予測因子となったことから、シベレスタットの治療効果を予測する因子と考えられる。

2. 脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現のリスク因子

方法

2005 年 4 月から 2016 年 3 月までの 11 年間に当院においてエダラボンが投与された患者 1529 例を対象に、電子カルテより、年齢、性別、体重、投与期間、AST、ALT、BUN、Scr、eGFR、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、併用薬（内服薬及び注射薬）を抽出した。エダラボンを投与された患者のうち、投与期間が 1 日のみの患者、エダラボンの投与終了後 1 週間以内の採血データのない患者、他院へ転院した患者を除外し、解析対象は 557 例となった。Scr の 0.3 mg/dL 以上の上昇を腎機能障害の基準とし、患者を腎機能障害群と非腎機

能障害群に 2 群化した。抽出した患者情報は 2 群間において t 検定あるいは χ^2 検定をおこなった。なお、併用薬においては、総併用薬数、腎排泄型薬剤（未変化体の腎排泄率が 30%以上の薬剤）併用数、薬効分類別（抗菌薬、消化性潰瘍治療薬、 H_2 受容体遮断薬、利尿薬）併用数について比較した。さらに、投与開始時の Scr の影響を検討するため、当院の施設基準値上限である 1.2 mg/dL を境に 2 群化して腎機能障害発現人数を比較した。

結果・考察

エダラボンの投与により、約 6%の患者において Scr が 0.3 mg/dL 以上上昇する腎機能障害が発現していた。腎機能障害群（34 例）と非腎機能障害群（523 例）に 2 群化し比較した結果、腎排泄型薬剤の併用数、利尿薬及び消化性潰瘍治療薬の併用数、 H_2 受容体遮断薬の併用率が腎機能障害群で有意に大きかった。エダラボン投与中に腎排泄型薬剤を併用することで腎機能障害の発現リスクが高まると考えられた。薬効分類別では、利尿薬、消化性潰瘍治療薬、特に H_2 受容体遮断薬の併用がリスク因子であると考えられた。エダラボン投与開始時の Scr の影響の検討において、事前に Scr が 1.2 mg/dL を超えている患者群において、有意に腎障害の発現が多かった。エダラボン投与前には、腎機能を確認し、腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが明らかとなった。

まとめ

本研究により、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果は、RBC が高い患者で高くなることが明らかとなった。また、脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現リスク

は、腎排泄型薬剤の併用により高くなり、特に H_2 受容体遮断薬の併用に注意が必要であること、既に腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが明らかとなった。こうした情報を基に薬剤師が医師へ処方提案することにより、医薬品の適正使用を推進できると考える。

緒言

日本の製薬企業のグローバル展開の広がりに伴い、近年は海外で高い評価を得ている日本発医薬品が多く発売されている。医薬品産業政策研究所では、医薬品世界売上高上位 100 品目について、各品目の基本特許を調査し、発明がおこなわれた時点での医薬品創出企業を調査・報告している。同研究所における 2016 年の世界売上高上位 100 品目の企業国籍の調査¹⁾において、日本は 13 品目で第 2 位となっており、日本発の医薬品が海外においても高い評価を得ていることがうかがえる（図 1）。

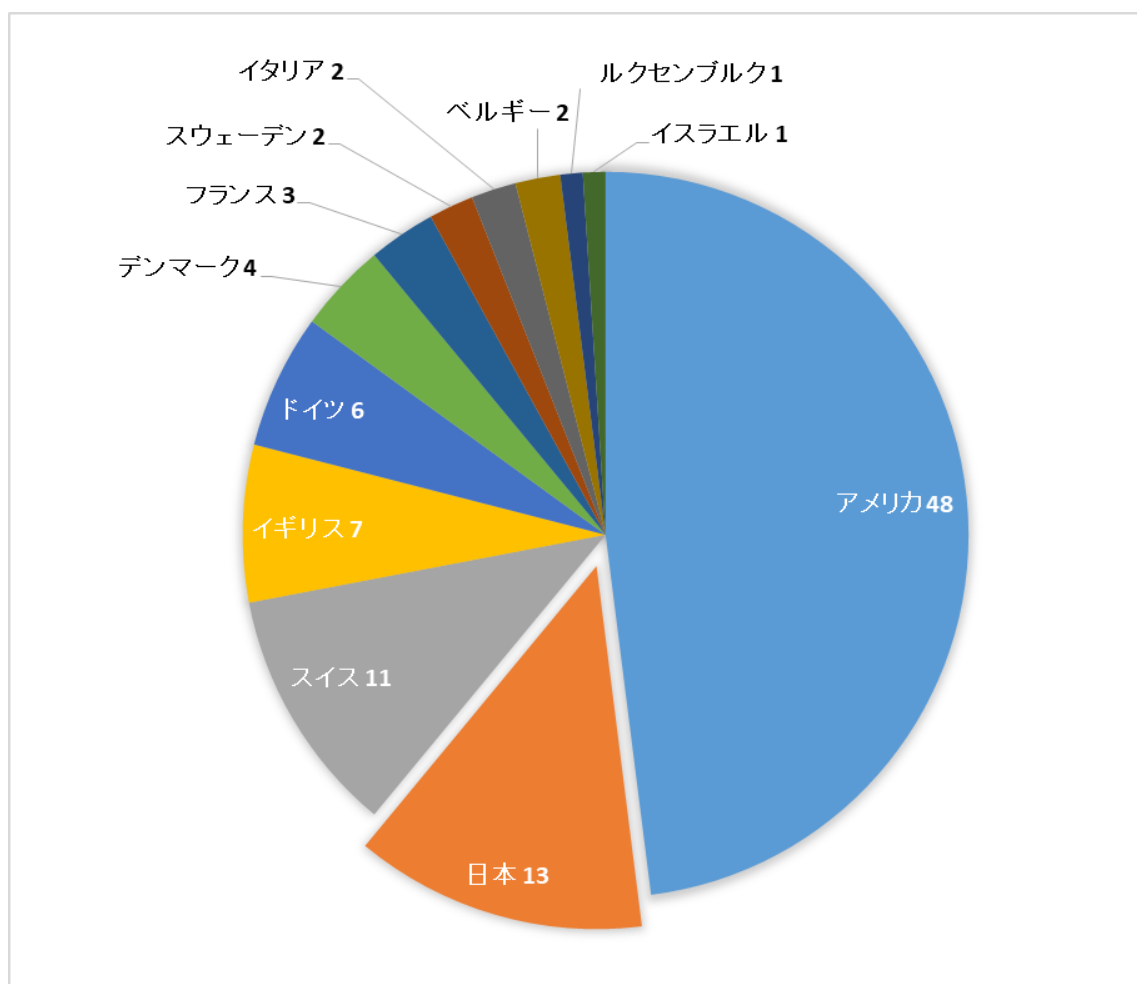


図 1 医薬品創出企業の国籍別医薬品数¹⁾

一方、新規性が高く日本では医薬品として承認され使用されているものの、海外では十分な有効性を証明できずグローバルに展開されなかった医薬品も多い。また、副作用の発現により使用が制限されたり発売中止に追い込まれたりする場合も報告されている²⁾ (表 1)。

表 1 安全性の問題で市場撤退した医薬品²⁾

医薬品名	撤退年	撤退理由
フィペキシド	1991	肝毒性
ソリブジン	1993	薬物相互作用による骨髄毒性
アステミゾール	1999	薬物相互作用・QT 延長・ Toesade de Pointes(TdP)
テルフェナジン	2000	薬物相互作用・QT 延長・TdP
トログリタゾン	2000	肝毒性
シサプリド	2000	薬物相互作用・QT 延長・TdP
セリバスタチン	2000	薬物相互作用による横紋筋融解

十分な有効性が得られない理由の一つにノンレスポnderの存在が挙げられる。医薬品に対するノンレスポnderの存在は、疾患の重篤度や病態、遺伝的要因などによる治療効果の大きな個人差が原因と考えられる。ノンレスポnderを事前に予測する因子を明らかにすることは、レスポnderのみに治療をおこなうことで有効性を高めるだけでなく、無駄な薬剤投与を制限して副作用の防止や医療費の削減にも繋がる。こうした考え方が特に進んでいるのががん化学療法の分野であり、がん分子標的薬による治療をおこなう前にコンパニオン診断をおこなうことで効果が期待できる患者を特定する

ようになってきている³⁾。

副作用についても、腎臓や肝臓など消失臓器の機能不全、併用薬の存在、遺伝的要因により発現のしやすさに個人差を生じるといわれている。その要因が明らかとなれば、他の代替薬への変更等により副作用を回避することが可能となる。表 1 に示した医薬品の中には、副作用を回避することで死亡例を少なくできていれば現在も販売されていたと考えられるものも少なくないであろう。

こうした有効性を高めたり副作用を回避したりする臨床情報を蓄積することにより、医薬品の評価を高めることができる。そこで本研究では、治療効果の得られた群と得られなかった群、副作用の発現した群と発現しなかった群に患者を分けて、それぞれの患者群の背景因子の違いから要因の探索を試みた。対象薬物としては、日本発医薬品の中で独創的な作用メカニズムを有するものの、当初の対象疾患に対して FDA 等による承認を受けておらず、海外での使用実績の少ないシベレスタットおよびエダラボンを選択した。

第 1 章

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害に
おけるシベレスタットの治療効果の予測

背景・目的

シベレスタットナトリウム水和物（以下シベレスタット）は選択的好中球エラスターゼ阻害薬であり、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome; SIRS）に伴う急性肺障害（acute lung injury; ALI）の治療薬として 2002 年 4 月に本邦において承認された。

好中球エラスターゼは蛋白分解酵素の一つであり、肺に集積した好中球から遊離される⁴⁾。好中球エラスターゼは肺結合組織を分解し、肺血管透過性を亢進させ、ALI を誘発させる。また、好中球遊走因子の産生を促進し、炎症反応を増幅させ、SIRS に伴う ALI における重要な障害因子として注目されている⁴⁾。シベレスタットは ALI を誘発する好中球エラスターゼを選択的に阻害する（図 2）。

シベレスタットは SIRS に伴う ALI の改善という効果があるが、以下のような使用も報告されている。肝切除後の早期障害に対する効果についての論文⁵⁾では、種々の肝障害に対する治療の可能性が示唆されている。胸部大動脈手術後の重症呼吸不全患者に対する効果についての論文⁶⁾では、肺機能を改善するとされている。食道切除術を受ける患者に対する予防投与についての論文⁷⁾では、経胸食道切除術後の SIRS 期間を短縮するとされており、術後投与についての論文⁸⁾では、血漿サイトカイン濃度の過剰発現を減少させるとされている。ビデオ補助的胸腔鏡下食道切除術を受ける患者に対する周術期投与についての論文^{9),10)}では、切除術後の肺機能を維持するとされている。心肺バイパス術後の ALI に対する予防投与についての論文^{11),12)}では、肺機能障害を改善する可能性があるとしており、術後投与についての論文¹³⁾では、肺機能を改善するとされている。解離性大動脈瘤後の ALI に対す

る予防投与についての論文¹⁴⁾では、呼吸不全が原因となる挿管を防止するとされている。

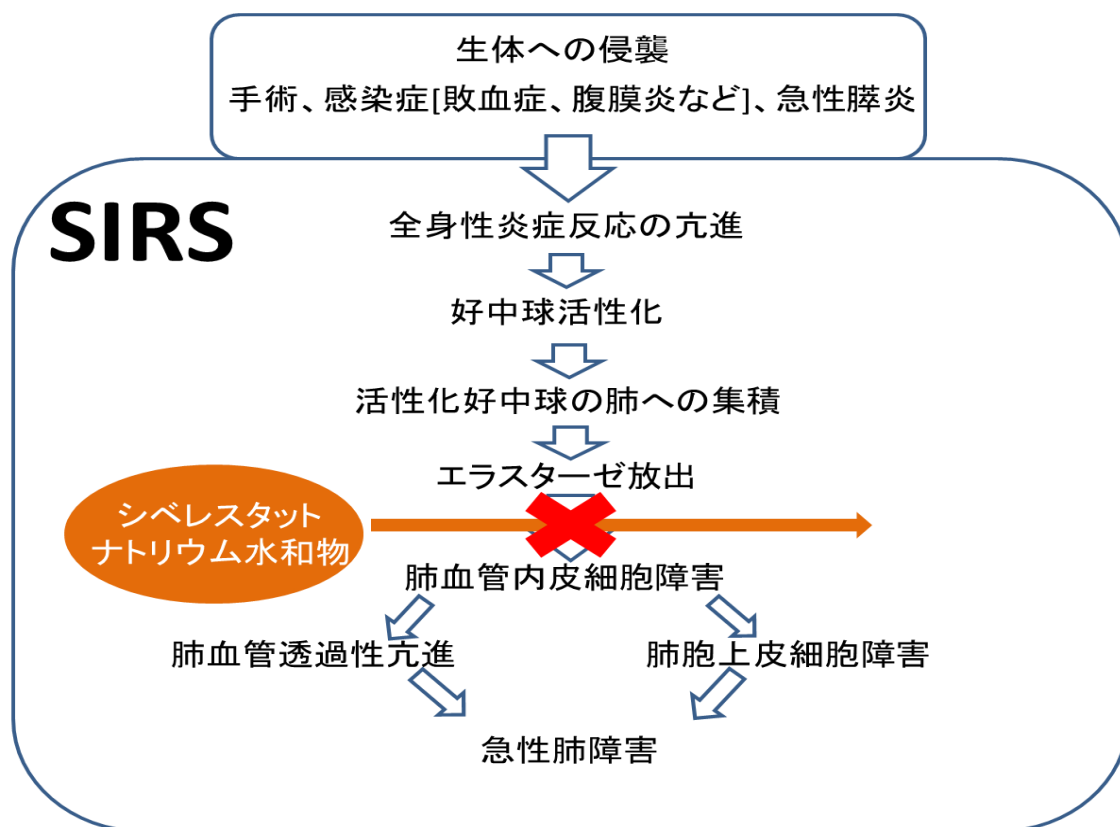


図 2 シベレスタットの作用機序

シベレスタットの有効性については議論がある。日本においておこなわれた市販後臨床試験（Phase IV）¹⁵⁾では、プラセボ群と比べ 28 日後の生存率は有意に高く、人工呼吸器離脱期間（Ventilator-Free Days; VFD）も有意に長くなるという結果となっている（表 2）。しかし、海外における臨床試験 STRIVE study¹⁶⁾においては、シベレスタット群において VFD の有意な延長は認められなかった（表 3）。

表 2 国内市販後臨床試験の概要 ¹⁵⁾

	対照群 (n = 168)	シベレスタット群 (n = 374)	<i>P</i>
VFD (日)	12.1 ± 1.0	15.7 ± 0.5	0.0022 ^a
28 日生存率	77.0%	88.6%	0.0038 ^b
180 日生存率	56.3%	71.8%	0.0022 ^b

a: *t* 検定

b: log-rank 検定

表 3 海外臨床試験の概要 ¹⁶⁾

	対照群 (n = 246)	シベレスタット群 (n = 241)	<i>P</i>
VFD(日)	11.9 ± 10.1	11.4 ± 10.3	0.536 ^a
28 日死亡率	26.0%	26.6%	0.847 ^b
180 日死亡率	31.3%	40.2%	0.006 ^b

a: 分散分析

b: Cochran-Mantel-Haenszel 検定

さらに、180 日目までの総死亡率ではシベレスタット群においてプラセボ群よりも有意に高くなった。この結果により、臨床試験は中断されており、米国をはじめとする海外において承認されていない。日本及び海外における臨床試験の患者背景を表 4 および表 5 に示す。

表 4 国内市販後臨床試験における患者背景 ¹⁵⁾

	対照群 (n = 168)	シベレスタット群 (n = 374)
年齢(歳)	70.2 ± 14.4	66.1 ± 14.4
男性数(%)	107 (63.7%)	243 (65.0%)
ALI の原因(%)		
直接的	109 (64.9)	168 (44.9)
間接的	59 (35.1)	206 (55.1)
感染(%)	127 (75.6)	260 (69.5)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	156.8 ± 65.1	177.0 ± 64.9
肺を含む臓器不全数(%)		
1	83 (49.4)	227 (60.7)
2	67 (39.9)	97 (25.9)
3	18 (10.7)	50 (13.4)
APACHE II スコア	23.3 ± 7.9	21.3 ± 7.3
発症から薬剤投与までの時間 (hr)	17.3 ± 18.4	9.1 ± 11.4

表 5 海外臨床試験における患者背景 ¹⁶⁾

	対照群 (n = 246)	シベレスタット群 (n = 241)
年齢(歳)	55.8 ± 17.5	56.2 ± 17.2
男性数(%)	135 (54.9%)	144 (59.8%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	146.7 ± 57.1	150.7 ± 59.0

循環不全数 (%)	112 (45.5)	109 (45.2)
臓器不全数 (%)		
1	104 (42.3)	101 (41.9)
2	92 (37.4)	97 (40.2)
≥ 3	50 (20.3)	43 (17.8)
APACHE II スコア	20.5 ± 6.8	21.1 ± 7.2
SIRS 基準を 2 つ以上満たす 患者数 (%)	221 (89.8)	214 (88.8)
IL-6 中間値 (pg/mL)	419	254
血漿好中球エラスターゼ/α-1 プロ テアーゼ阻害剤複合体濃度 (μg/L)	268 ± 260	249 ± 263
ALI の原因		
感染 (%)		
肺	102 (41.5)	105 (43.6)
肺以外	35 (14.2)	43 (17.8)
非感染 (%)		
誤嚥	35 (14.2)	24 (10.0)
膵炎	18 (7.3)	17 (7.1)
胸部外傷	17 (6.9)	19 (7.9)
多輸血	12 (4.9)	9 (3.7)
非胸部外傷	8 (3.3)	9 (3.7)
吸入毒性	2 (0.8)	6 (2.5)
その他	17 (6.9)	9 (3.7)

日本及び海外における臨床試験の患者背景を比較すると、日本の市販後臨床試験では臓器不全数が 3 以下であるのに対し、海外の臨床試験では 3 以上が対象となっており、臓器不全数が 4 以上の患者が含まれている¹⁸⁾。また、日本の市販後臨床試験では臓器不全数 3 以上の患者は 10%程度であるのに対し、海外の臨床試験では 20%程度であり、重症患者の割合が高かった。

これらの臨床試験において、試験全体でのシベレスタットの有効性の評価は相反するものであったが、各試験においてシベレスタットによる治療が有効だった患者が存在した。シベレスタットによる治療を受けた患者のうち、有効であった患者において共通する因子がある可能性があり、治療が有効となる予測因子の発見はレスポonderとノンレスポonderの区別を可能とし、それにより不適切な使用の防止や医師への処方提案をすることができると考えられる。本研究は、シベレスタットによる治療が有効となる予測因子の探索をおこない、薬剤の適正使用に繋げることを目的とする。

方法

本研究のプロトコールは社会医療法人社団 新都市医療研究会〔関越〕会 関越病院（以下当院）の臨床試験審査委員会により承認され、実施された（H024-003）。

シベレスタット投与時の人工呼吸器離脱群と非離脱群の比較

2006 年 4 月から 2012 年 3 月までの 6 年間に当院においてシベレスタットが投与された患者 68 例を対象とした。

電子カルテより、患者基本情報、バイタル、肝機能検査値、腎機能検査値、血算、炎症マーカー、血液ガス、呼吸状態の情報を抽出した（表 6）。

シベレスタットを投与された患者のうち、投与期間が 1 日のみの患者、シベレスタット投与前 1 週間以内の採血データのない患者、他院へ転院した患者、人工呼吸器未使用患者は解析対象から除外した。解析対象は 53 例となった。

28 日以内の人工呼吸器からの離脱を有効群の定義とし、有効群と無効群に 2 群化した。なお、日本における第Ⅳ相臨床試験および海外における臨床試験における主評価項目である VFD が 28 日間で評価しているため、本研究においても 28 日間での人工呼吸器からの離脱を評価指標とした。

解析に使用するデータはシベレスタットが投与される前日のものとした。投与前日のデータがない患者においては、投与前々日または投与当日のデータを使用した。バイタルサインおよび SpO₂ は併用薬や人工呼吸器の設定による影響を受けることが想定されたため、解析因子には含めなかった。

表 6 抽出した患者情報

<u>基本情報</u>	<u>腎機能</u>
年齢	blood urea nitrogen (BUN)
性別	serum creatinine (Scr)
身長	<u>血液</u>
体重	red blood cell (RBC)
合併症	white bold cell (WBC)
併用薬	neutrophil (Neut)
用量	platelet (Plt)
<u>バイタル</u>	<u>炎症</u>
体温	C-reactive protein (CRP)
血圧	<u>血液ガス</u>
心拍数	水素イオン指数(pH)
呼吸数	Partial pressure of oxygen in
<u>肝機能</u>	arterial blood (PO ₂)
alanine aminotransferase (ALT)	Partial pressure of carbon
aspartate aminotransferase	dioxide in arterial blood (PCO ₂)
(AST)	
lactate dehydrogenase (LDH)	<u>呼吸状態</u>
alkaline phosphatase (ALP)	呼吸器使用の有無
γ -glutamyltransferase (γ -GTP)	Percutaneous arterial oxygen
albumin (Alb)	saturation (SpO ₂)

抽出した患者情報は 2 群間において後に示す方法にて解析をおこない、予測因子の特定をした。

シベレスタット非投与時の人工呼吸器離脱群と非離脱群の比較

抽出された予測因子がシベレスタットの治療効果を予測するものではなく、人工呼吸器からの離脱に関与している可能性があるため、追加検討としてシベレスタットを投与されていない人工呼吸器使用患者群において、人工呼吸器離脱に関与する因子の探索をおこなった。

2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの 2 年間に当院において人工呼吸器を使用した患者 231 例を対象とした。人工呼吸器を使用した患者のうち、シベレスタット投与患者、術前術後の一時的な人工呼吸器使用患者、入院後 24 時間以内に死亡した患者を除外し、解析対象は 105 例となった。28 日以内の人工呼吸器からの離脱を基準とし、離脱群（56 例）と非離脱群（49 例）に 2 群化し、解析をおこなった。

統計解析

抽出した各因子のうち、どの因子がシベレスタットによる治療効果を予測するのかを明らかにするために、統計解析をおこなった。初めに各因子について F 検定をおこない、等分散であるかを検定した後、 t 検定（不等分散の場合は welch 法を用いる）により、初期スクリーニングをおこなった。なお、2 群間の男性数、敗血症合併数、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation : DIC)合併数については χ^2 検定により解析をおこなった。 $P<0.05$ の場合有意差がありとした。

初期スクリーニングの t 検定あるいは χ^2 検定において有意差のあった因子について、SPSS®を用いて目的変数をシベレスタットの有効率としてロジスティック回帰分析をおこなった。また、相互の関係について相関係数 r および r 表より確率 P を求めた。

感度分析

ロジスティック回帰分析により得られた回帰式において、候補因子のうちの 1 因子を選び、残りの因子を正常値に固定してシベレスタットの有効率が 50%となるように選んだ 1 因子を変動させ、その変化率を算出した。変化率の高いものは感度が低いと見なした。

結果

シベレスタット投与時の人工呼吸器離脱群と非離脱群の比較

有効群および無効群の患者情報は表 7 に示す。年齢、 $[H^+]$ および PCO_2 は、有効群において無効群と比較して有意に低かった。対照的に RBC および PO_2 は、有効群において無効群と比較して有意に高かった。他の因子においては、2 群間で有意な差は認められなかった。

表 7 患者背景

	有効群 (n = 28)	無効群 (n = 25)	<i>P</i>
年齢(歳)	67.7 ± 14.5	77.0 ± 8.4	0.006 ^b
男性数(%)	21 (75.0%)	20 (80.0%)	0.664 ^c
敗血症合併数(%)	8 (28.6%)	13 (52.0%)	0.082 ^c
DIC 合併数(%)	9 (32.1%)	11 (44.0%)	0.374 ^c
ALT (IU/L)	46.8 ± 38.9	29.3 ± 26.4	0.064 ^a
AST (IU/L)	67.3 ± 61.9	75.1 ± 119.1	0.772 ^b
LDH (IU/L)	569 ± 222	670 ± 744	0.350 ^b
ALP (IU/L)	306 ± 160	500 ± 829	0.315 ^b
γ-GTP (IU/L)	68.9 ± 80.2	40.2 ± 34.6	0.121 ^b
BUN (mg/dL)	31.9 ± 20.8	37.3 ± 21.6	0.353 ^a
Scr (mg/dL)	2.0 ± 2.7	2.1 ± 2.6	0.961 ^a

RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	376.1 ± 84.9	327.2 ± 72.1	0.029 ^a
WBC ($/\mu\text{L}$)	11121 ± 7299	13441 ± 8549	0.292 ^a
Neut (%)	88.4 ± 9.3	85.9 ± 10.3	0.607 ^a
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	18.8 ± 9.8	16.0 ± 9.8	0.295 ^a
Alb (g/dL)	3.1 ± 2.0	2.4 ± 0.6	0.127 ^b
CRP (mg/dL)	19.6 ± 11.2	15.5 ± 9.4	0.168 ^a
[H ⁺] ($\times 10^{-8}$ M)	3.639 ± 0.667	4.422 ± 0.936	0.001 ^b
PO ₂ (mmHg)	93.2 ± 48.1	61.4 ± 24.7	0.004 ^b
PCO ₂ (mmHg)	36.6 ± 9.3	47.7 ± 17.5	0.007 ^b
用量 (mg/kg/hr)	0.216 ± 0.049	0.209 ± 0.046	0.785 ^a

男性数、敗血症合併数及び DIC 合併数を除き、平均 \pm 標準偏差で示す。

[H⁺]は次の式にて計算した: $[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$.

a: Student t 検定

b: Welch's t 検定

c: χ^2 検定

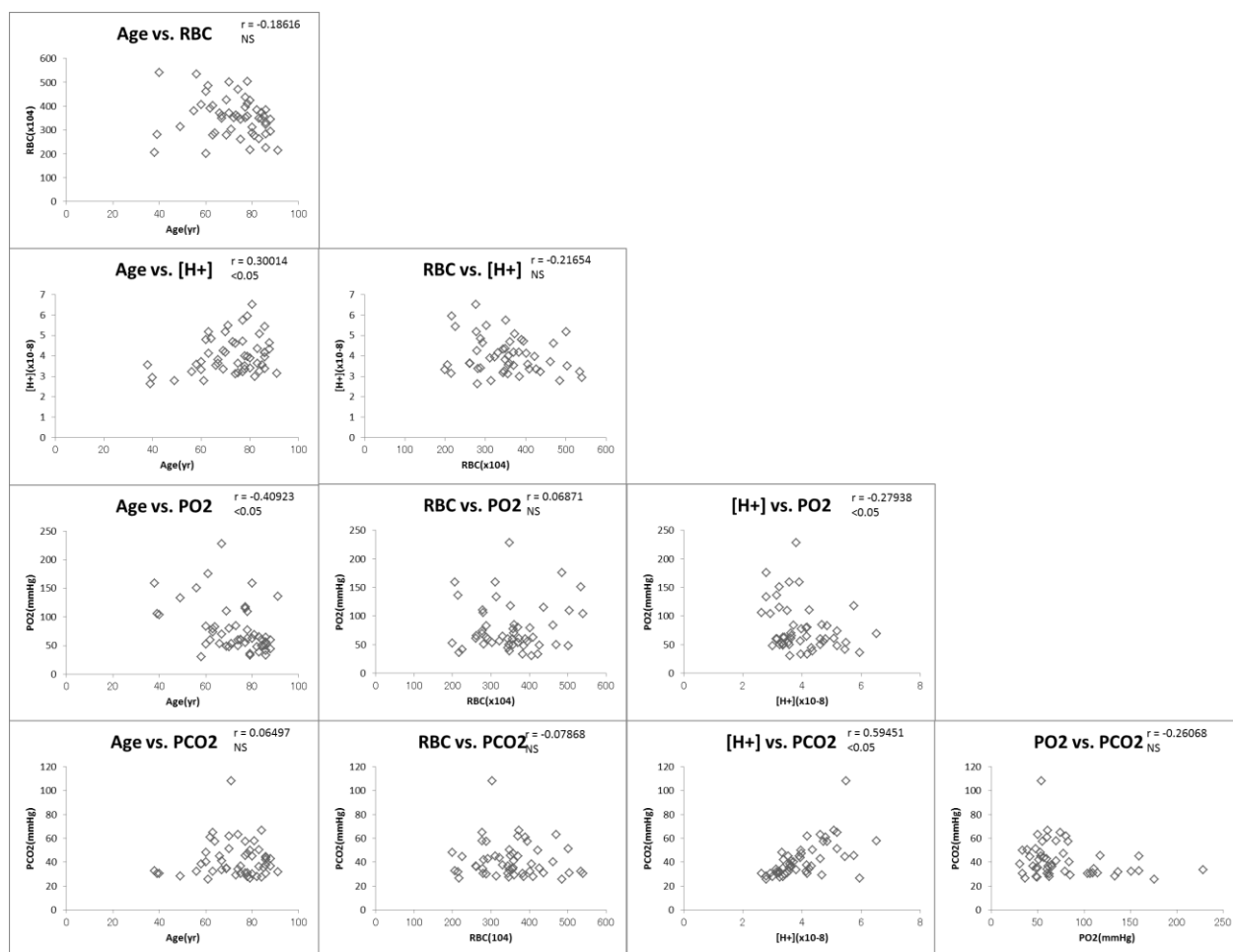


図 3 各因子間の相関

2 群間で有意差の認められた因子（年齢、RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 、 PCO_2 ）を用いて、ロジスティック回帰分析をおこなった。なお、これらの因子間の相関を図 3 に示す。年齢と $[H^+]$ 、年齢と PO_2 、 $[H^+]$ と PO_2 、 $[H^+]$ と PCO_2 の間には有意な相関が認められた。

ロジスティック回帰分析の結果を表 8 に示す。 $[H^+]$ または PO_2 と相関のある年齢および PCO_2 は予測因子として適切ではないと判断した。この結果より、RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 がシベレスタットによる治療効果を予測する因子の候補として挙げられた。

表 8 ロジスティック回帰分析の結果

	B	S.E.	<i>p</i> -value	AOR	95% CI
RBC	0.012	0.006	0.044	1.012	1.000–1.024
[H ⁺]	−1.194	0.510	0.019	0.303	0.112–0.824
PO ₂	0.030	0.014	0.031	1.030	1.003–1.058
定数	−1.412	2.856	0.621		

B:回帰係数

S.E.: 標準誤差

AOR: 調整オッズ比

95% CI: 95% 信頼区間

また、以下の回帰式が導かれた。

$$\text{式 1 : } \ln\{y/(1-y)\} = 0.012 \times \text{RBC} - 1.194 \times [\text{H}^+] + 0.030 \times \text{PO}_2 - 1.412$$

ここで、*y* はシベレスタットによる治療の有効率を表している。RBC、[H⁺]、PO₂の標準値 450(×10⁴/μL)、3.548×10⁻⁸(M)(pH 7.45に相当)、100(mmHg)を式 1 に代入すると、シベレスタットによる治療の有効率 *y* は約 0.94 となり、約 94%で有効となる結果となった。

各因子の感度を確認するため、式 1 において 3 因子のうち 2 因子を標準値に固定し、シベレスタットが有効となる確率 *y* が 50%となるように残りの 1 因子を変動させ、その変化率を算出した (表 9)。その結果、PO₂ が最

も変化率が高く、臨床的にも有効率 50%時の PO_2 の値が 8.3 (mmHg) という値は現実的な数値ではないため、シベレスタットの治療効果を予測する因子と評価することはできなかった。

表 9 感度分析の結果

因子	標準値	有効率 50%時の値	変化率
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	450	221	− 50.9%
$[\text{H}^+]$ ($\times 10^{-8}$ M)	3.548	5.853	+ 65.0%
PO_2 (mmHg)	100	8.3	− 91.7%

シベレスタット非投与時の人工呼吸器離脱群と非離脱群の比較

追加検討における患者情報を表 10 に示す。 $[\text{H}^+]$ は非離脱群において、離脱群よりも有意に高く ($P=0.006$)、RBC は 2 群間において有意差は認められなかった ($P=0.139$)。また、患者基本情報として年齢と性別の比較をおこなった結果、離脱群の男性の割合は非離脱群より有意に低かった ($P=0.040$)。

表 10 追加検討の患者背景

		離脱群 (n = 56)	非離脱群 (n = 49)	<i>P</i>
基礎情報	年齢(歳)	77.5 ± 14.0	79.1 ± 9.8	0.521 ^b
	男性数 (%)	29 (51.8%)	35 (71.4%)	0.040 ^c
予測因子	RBC(×10 ⁴ /μL)	385.6 ± 72.9	361.7 ± 91.2	0.139 ^a
	[H ⁺](×10 ⁻⁸ M)	4.661 ± 1.534	6.158 ± 3.418	0.006 ^b

男性数を除き、平均 ± 標準偏差で示す。

[H⁺]は次の式にて計算した: [H⁺] = 10^{-pH}.

a: Student *t* 検定

b: Welch's *t* 検定

c: χ^2 検定

考察

日本人患者におけるシベレスタットの有効性と安全性は第Ⅲ相二重盲検試験および市販後試験で実証されているが、市販後試験のシベレスタット群の人工呼吸器離脱率と、そのコントロール群における人工呼吸器離脱率はそれぞれ 63.5%、44.8%である¹⁵⁾。このように有効性が小さく、STRIVE study では否定的な結果となった理由にはレスポnderとノンレスポnderの存在が関与していると考えられる。そのため、シベレスタットによる治療効果を予測する因子の探索をおこなった。本研究は全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者に対するシベレスタットの治療効果の予測因子の探索をおこなった最初の研究である。

初めに、シベレスタット使用時において人工呼吸器からの離脱が可能となった有効群と、非離脱の無効群の間で患者背景の違いを比較した。

初期スクリーニングにおいて年齢、RBC、[H⁺]、PO₂、および PCO₂ が有意な因子として探索された（表 7）。ロジスティック回帰分析の結果、年齢と PCO₂ は予測因子として適切ではないと判断され RBC、[H⁺]、PO₂ の 3 因子がこれらの患者の人工呼吸器離脱率と有意に関連していることが明らかとなった（表 8）。また、式 1 が導かれ、より高い RBC、より低い[H⁺]、およびより高い PO₂ により、シベレスタットによる治療効果が高くなることが明らかとなった。なお、各患者におけるこれら予測因子の値を式 1 に代入することで、シベレスタットによる治療が有効となる確率を計算することができる。例えば、RBC、[H⁺]、PO₂ の標準値の 450 (×10⁴/μL)、3.548×10⁻⁸ (M) (pH:7.45 に相当)、100 (mmHg) を式 1 に代入すると約 0.94

となり、約 94%で有効となる結果が得られた。このことは、RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 が正常な患者ではシベレスタットは 100%近くの有効率を示すこと、RBC や PO_2 が異常な状態へ低下したり、 $[H^+]$ が上昇（pH が低下）したりするとシベレスタットの有効率が低下することを示している。

さらに感度分析をおこなった結果、有効率 50%時の RBC、 $[H^+]$ 、 PO_2 の値は、それぞれ 221 ($\times 10^4/\mu L$)、 5.853×10^{-8} (M) (pH 7.23 に相当)、8.3 (mmHg) となった。 PO_2 の変化率は-91.7%と最も大きく、さらに PO_2 が 8.3 (mmHg) という値は臨床において起こりえない数値であることより PO_2 はシベレスタットの治療効果を予測できる因子ではないと考えられた。

一方、RBC 221 ($\times 10^4/\mu L$) および $[H^+]$ 5.853×10^{-8} (M) (pH 7.23 に相当) は臨床においても認められる値であり、シベレスタットの治療効果の予測因子となりうると考えられた。

赤血球は体内で酸素の運搬を担っており、赤血球数の減少は体内酸素量の欠乏を引き起こす。呼吸不全は肺におけるガス交換量が低下するため血液中的酸素濃度は減少している。そういう状況において、赤血球数の低下を合併すると、さらなる血液中酸素濃度の低下を招き、脳やその他の臓器機能がさらに低下するため、致命的な多臓器不全等を引き起こしやすくなると考えられる。実際、腎不全または心不全患者における報告であるが、貧血が進行するほど死亡率が高くなるとの報告があり^{18),19)}、赤血球の減少を合併することは、原疾患の死亡率を上昇させる可能性がある。赤血球の低下すなわち貧血の進行は死亡率上昇のリスク因子であり、病態がより重症な状態であることを意味するため、シベレスタットの効果が低下したと考えられる。

上記の検討において、2 つの予測因子の候補を見出したが、シベレスタットの治療効果を人工呼吸器離脱として解析しているため、これらの因子は人

工呼吸器離脱に直接関与し、シベレスタットの効果とは無関係の可能性がある。したがって、シベレスタットを投与されていない人工呼吸器使用患者における RBC と[H⁺]の追加検討をおこなった。

追加検討において、[H⁺]は離脱群と比較して、非離脱群にて有意に高く、シベレスタットが投与されていない患者においても人工呼吸器離脱を予測する因子であることが示された（表 10）。このことは、[H⁺]が人工呼吸器離脱に直接関与する因子であり、シベレスタットの有効性とは関係していない可能性が高いことを意味している。一方で、RBC は追加検討においては 2 群間で有意差は認められず、RBC のみがシベレスタットの治療効果を予測していることが示唆された。なお、追加検討の時期（2013 年 1 月から 2014 年 12 月まで）は、本研究において人工呼吸器離脱群と非離脱群の比較をおこなった患者にシベレスタットが投与された時期（2006 年 4 月から 2012 年 3 月まで）と数年ずれている。この間、呼吸器分野において、劇的な治療効果の改善等が起こっているわけではないため、この程度の時期の違いは結果に影響しないと考えられるが、このことは本研究の限界点の一つである。

透析患者において赤血球の寿命は約 20%短縮するとの報告²⁰⁾があり、透析の有無がシベレスタットの治療効果に関係している可能性が考えられる。そこで、本研究に組み入れられた患者で、透析療法を受けていた患者数に違いがあるかを検討したところ、有効群で 8 例、無効群で 6 例であり、2 群間で有意差は認められなかった（ χ^2 検定:P=0.706）。

シベレスタットは肝臓において代謝され、代謝物が腎臓より排泄されるとされている²¹⁾。本研究における有効群と無効群の群間において、肝機能及び腎機能には有意差はなく、患者の薬物代謝・排泄能はシベレスタットの有効性に影響しないと考えられた。

冒頭で述べたように海外における臨床試験において、対照群に比べてシベレスタット群で 180 日死亡率が高くなっており、臨床試験が中断されるに至っている。海外における臨床試験においては、国内での臨床試験では除外されていた「投与前に肺を含め 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者、不均一な病態を示す熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者」が含まれており、肺障害の重症例が国内での臨床試験に比べて多く含まれていたことがわかっている。このことより、小野薬品工業株式会社では国内での臨床試験と同様の患者集団（18 歳以上で侵襲的人工呼吸器管理期間が 48 時間未満の ALI 患者のうち、投与前に肺を含め 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う ALI 患者を除外した集団）でのサブグループ解析を実施している¹⁷⁾。表 11 にはサブグループ解析の結果を示すが、シベレスタットの有効性は、国内での臨床試験（表 2）と同様の傾向が見られていたと報告されている。海外での臨床試験で多く含まれていた肺障害の重症例では、シベレスタットの投与により状態が悪化し死に至る割合が増えており、そのことは本研究で明らかとなった RBC の低下した、あるいは[H⁺]が高い（pH が低くアシドーシスの）患者においてはシベレスタットによる有効性が見込めないことと整合性があると考えられる。

表 11 海外臨床試験の概要（サブグループ解析）¹⁷⁾

	対照群	シベレスタット群
	(n = 53)	(n = 47)
VFD(日)	12.0 ± 10.3	15.9 ± 10.4
28 日死亡率	34.0%	12.8%
180 日死亡率	45.3%	34.0%

本研究では RBC が有意な因子として探索されたものの、当院において、シベレスタットが投与される患者数は限られており、有効群と無効群はそれぞれ 28 例、25 例とサンプル数が小さいため、今後、より大きなサンプルでの研究による検討が必要になると考えられる。

本研究により、シベレスタットの投与前の検査データ、特に RBC の評価が重要であり、RBC の低下した患者においては、シベレスタットによる有効性が見込めないことが明らかとなった。

第 2 章

脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の 腎機能障害発現のリスク因子

背景・目的

フリーラジカル・スカベンジャーであるエダラボンは、脳梗塞急性期の治療薬として 2001 年 6 月に本邦において初めて承認された。また、2015 年 6 月には筋萎縮性側索硬化症（ALS）にも適応が追加となり、今後使用される機会が増加すると予想される。

ヒドロキシラジカル等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な 1 因子であることは良く知られており、虚血ないし虚血-再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等によりフリーラジカルの産生が増大する²²⁾。このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することにより細胞膜障害ひいては脳機能障害を引き起こす。また、ALS の発症並びに病勢進行は原因不明であるが、フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性が示唆されている。エダラボンは、フリーラジカルを除去し脂質過酸化を抑制する作用により（図 4）、脳細胞（血管内皮細胞・神経細胞）の酸化的障害を抑制する^{23),24)}。

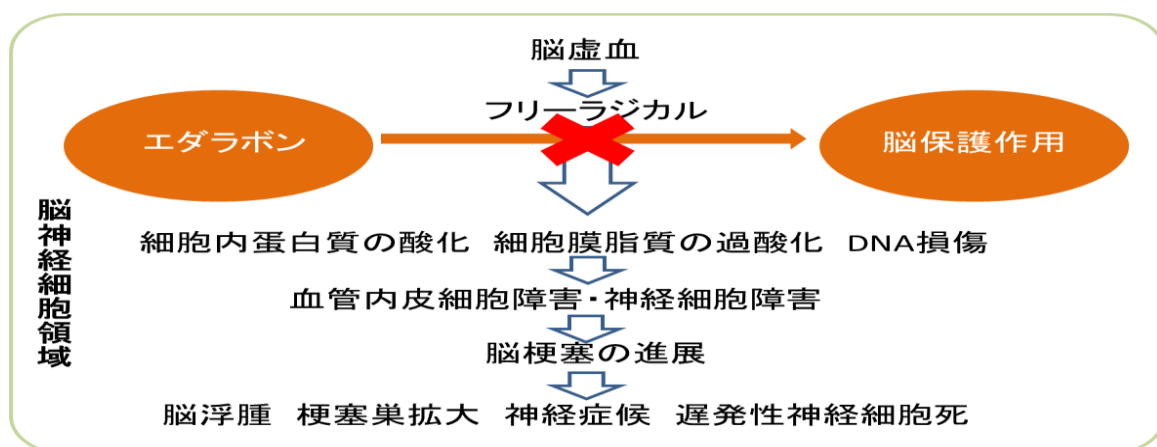


図 4 エダラボンの作用機序

すなわち、脳梗塞急性期に対しては、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現および進展・増悪を抑制することにより脳保護作用を示す^{23),24)}。

エダラボンの発売開始後、重篤な腎機能障害の発現症例が 29 例報告され、2002 年 10 月に緊急安全性情報²⁵⁾が発行されるに至っている。現在、エダラボンは重篤な腎機能障害のある患者において禁忌とされているが、エダラボンと同様の適応を持つ医薬品が存在しないため、医師の判断のもと腎機能低下患者に対してもエダラボンの投与がおこなわれているのが現状である。特に急性期の治療においては多剤併用による治療がなされることが多く、併用薬剤の中に腎機能障害を引き起こすものがある可能性もあり、相対的に腎機能障害の発現リスクは高い。このような状況の中でエダラボンによる治療を安全なものにするためには、腎機能障害の発現を予防することが必要となる。

残念ながら、エダラボンによる腎機能障害発現の機序は未だに不明である^{26),27)}。エダラボン自体は肝臓でグルクロン酸抱合を受けて、主に腎臓から排泄される。エダラボンのグルクロン酸抱合体に活性はないが、他剤において、代謝物による腎障害の報告もあり²⁸⁾、腎障害の発現に何らかの影響を与えている可能性は考えられる。ラットにおける報告であるが、近年ではエダラボンが薬剤誘発性の腎機能障害を抑制するとの報告もある^{29)・33)}。

抗菌薬との併用や感染を合併している患者において、エダラボンは腎機能障害を発症しやすいとの報告がある^{23),24),34)}。しかし、抗菌薬以外の薬剤での検討はされていない。そこで本研究では、併用薬を中心に腎機能障害発現のリスクファクターを発見し、腎機能障害の発現を抑えながら治療することが可能にすることを目的とする。

方法

本研究のプロトコールは当院の臨床試験審査委員会により承認され、実施された（関倫 28-015）。

2005 年 4 月から 2016 年 3 月までの 11 年間に当院においてエダラボンが投与された患者 1529 例を対象に、電子カルテより腎機能検査値である血清クレアチニン値（Scr）を含む表 12 に示す情報を抽出した。

表 12 抽出した患者情報

<hr/>	
<u>基本情報</u>	<u>腎機能</u>
年齢	BUN
性別	Scr
体重	eGFR
併用薬	
投与期間	
<u>肝機能</u>	<u>血清電解質</u>
ALT	Na ⁺
AST	K ⁺
	Cl ⁻
<hr/>	

エダラボンを投与された患者のうち、投与期間が 1 日のみの患者、エダラボンの投与終了後 1 週間以内の採血データのない患者、他院へ転院した患者を除外し、解析対象は 557 例となった。

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ³⁵⁾の急性腎不全の定義に準拠し、エダラボン投与前と比較し、Scr の 0.3 mg/dL 以上の上昇を腎機能障害の基準として患者を腎機能障害群 (34 例) と非腎機能障害群 (523 例) に 2 群化し、抽出した患者情報を 2 群間において比較した。併用薬においては、総併用薬数、腎排泄型薬剤 (未変化体の腎排泄率が 30%以上の薬剤) 併用数、薬効分類別 (抗菌薬、消化性潰瘍治療薬、H₂ 受容体遮断薬、利尿薬) 併用数について 2 群間で比較した。

なお、未変化体の腎排泄率は、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics³⁶⁾、Drug Information Handbook³⁷⁾、各種薬剤のインタビューフォームを参考とした。実際に併用されていた腎排泄型薬剤は表 13 に示す。

一方、腎機能障害発現に及ぼす投与開始時の Scr の影響を検討するため、当院の施設基準値上限である 1.2 mg/dL を境に 2 群化して腎機能障害発現人数を比較した。

表 13 併用されていた腎排泄型薬剤

抗菌薬	抗真菌薬	降圧薬
アモキシシリン	ホスフルコナゾール*	アテノロール*
／クラブラン酸*	抗凝固薬	エナラプリル*
アンピシリン	エドキサバン	オルメサルタン*
／スルバクタム*	ダビガトラン*	ビソプロロール*
ガレノキサシン*	トロンボモデュリン	利尿薬
クラリスロマイシン*	リバーロキサバン*	アセタゾラミド*
シタフロキサシン*	抗アレルギー薬	トリクロルメチアジド
シプロフロキサシン*	オロパタジン*	ヒドロクロロチアジド
スルファメトキサゾール	セチリジン	フロセミド*
／トリメトプリム*	レボセチリジン	抗不整脈薬
セファゾリン*	血糖降下薬	シベンゾリン*
セフォタキシム*	アログリプチン	ピルシカイニド*
セフォペラゾン	シタグリプチン*	フレカイニド*
／スルバクタム*	ミグリトール	強心薬
セフカペン*	メトホルミン*	ジゴキシン
セフトリアキソン*	消化性潰瘍治療薬	メチルジゴキシン
バンコマイシン*	シメチジン*	抗パーキンソン病薬
ピペラシリン*	トロキシピド	アマンタジン*
ピペラシリン	ニザチジン	抗うつ薬
／タゾバクタム*	ファモチジン*	アモキサピン
フロモキシセフ*		

ホスホマイシン	脂質異常症治療薬	去痰薬
メロペネム*	プラバスタチン*	カルボシステイン
レボフロキサシン*	ロスバスタチン*	神経障害性疼痛治療薬
抗ウイルス薬	抗てんかん薬	プレガバリン*
アシクロビル*	レベチラセタム*	抗プラスミン薬
オセルタミビル*	気管支拡張薬	トラネキサム酸
バラシクロビル*	ツロブテロール	筋弛緩薬
ペラミビル*	脳循環代謝改善薬	バクロフェン
抗リウマチ薬	チアプリド	抗血小板薬
メトトレキサート*	鎮咳薬	オザグレルナトリウム*
	メチルエフェドリン	

*：添付文書において腎機能障害の報告のある薬剤

統計解析

腎機能障害群と非腎機能障害群の比較において、表 12 に示す患者背景因子のうち、性別については χ^2 検定をおこない、その他の因子は初めに F 検定により等分散であるかを検定した後、 t 検定（不等分散の場合は welch 法）をおこなった。また、併用薬の腎機能障害群と非腎機能障害群の比較においては、総併用薬数、腎排泄型薬剤併用数、抗菌薬併用数、消化性潰瘍治療薬併用数、利尿薬併用数は初めに F 検定により等分散であるかを検定した後、 t 検定（不等分散の場合は welch 法）をおこない、 H_2 受容体遮断薬の併用の有無および併用数毎の比較においては χ^2 検定をおこなった。Scr 1.2 mg/dL 以下と 1.2 mg/dL を超えている群における腎機能障害発現人数の比較には χ^2 検定を用いた。

結果

1回 30mg 1日 2回エダラボンを投与した前後の Scr 値の変化を図 5 に示した。投与期間は表 14 に示す。エダラボンの投与により、Scr が 0.3 mg/dL 以上上昇した患者が 34 名、0.2 mg/dL 上昇した患者が 42 名、0.1 mg/dL 上昇した患者が 91 名、変化しなかった患者が 165 名、低下した患者が 225 名であった。約 6%の患者において Scr が 0.3 mg/dL 以上上昇する腎機能障害が発現した。

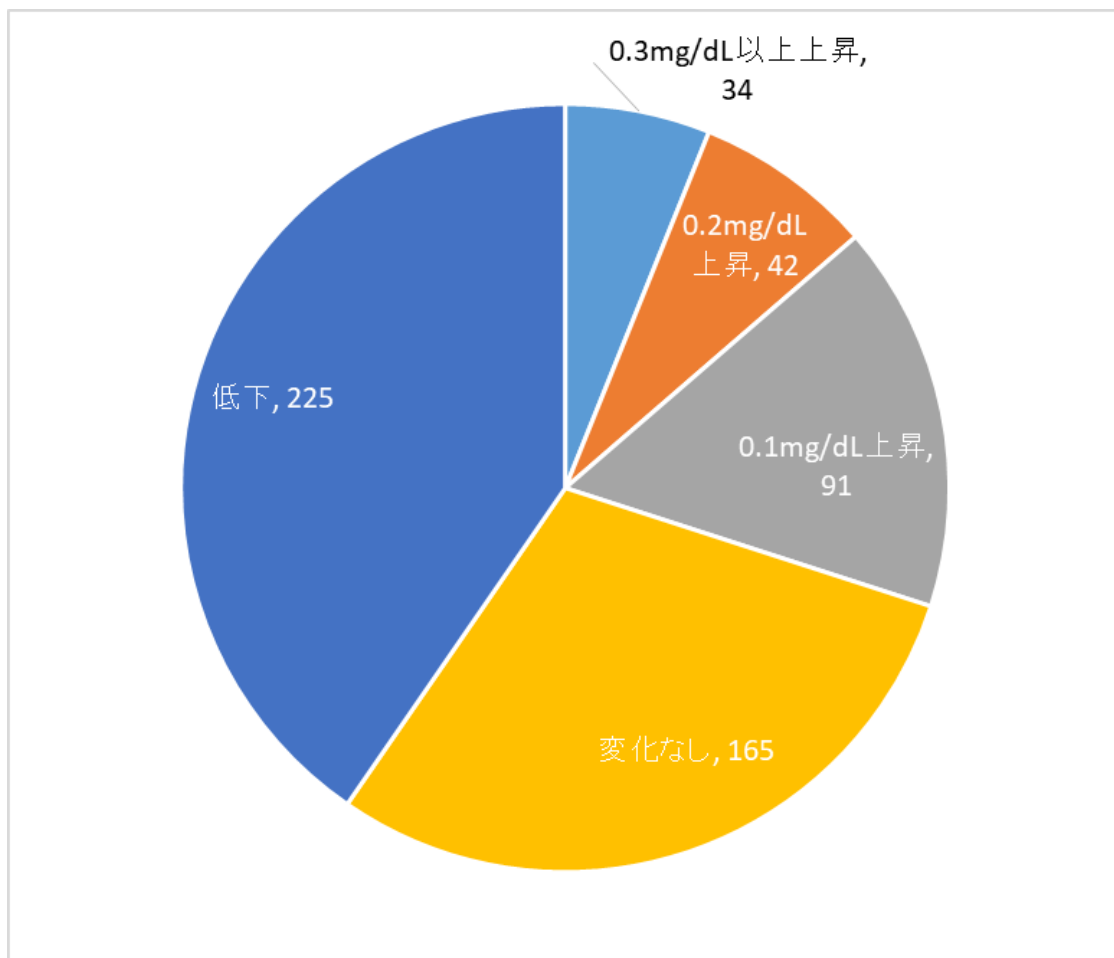


図 5 エダラボン投与前後の Scr の変化

表 14 患者背景

	非腎機能障害群 (n = 523)	腎機能障害群 (n = 34)	<i>P</i>
年齢(歳)	77.7 ± 11.1	79.5 ± 9.4	0.343 ^a
男性数 (%)	271 (51.8%)	20 (58.8%)	0.105 ^c
投与期間(日)	10.7 ± 4.3	9.0 ± 5.5	0.071 ^b
体重(kg)	56.0 ± 12.0	49.8 ± 12.2	0.223 ^a
ALT(IU/L)	23.0 ± 27.7	27.8 ± 44.0	0.529 ^b
AST(IU/L)	30.2 ± 36.3	39.3 ± 29.0	0.152 ^a
BUN(mg/dL)	19.9 ± 11.4	24.3 ± 9.8	0.029 ^a
Scr(mg/dL)	0.9 ± 0.4	1.2 ± 1.2	0.158 ^b
eGFR (mL/min/1.73m ²)	63.3 ± 21.8	63.5 ± 22.4	0.975 ^a
Na ⁺ (mEq/L)	139.2 ± 4.0	139.6 ± 3.7	0.640 ^a
K ⁺ (mEq/L)	4.1 ± 1.9	4.1 ± 0.6	0.640 ^b
Cl ⁻ (mEq/L)	102.6 ± 6.0	103.2 ± 4.1	0.432 ^b

男性数を除き、平均 ± 標準偏差で示す。

a: Student *t* 検定

b: Welch's *t* 検定

c: χ^2 検定

腎機能障害群と非腎機能障害群に 2 群化し患者背景を比較した結果を表 14 に示す。血中尿素窒素（BUN）は腎機能障害群において、非腎機能障害群と比較して有意に高かったが、他の因子においては 2 群間で有意な差は認めなかった。ただし、Scr において有意差は認めなかったものの腎機能障害群において高い傾向にあった。また、腎機能障害群において男性の割合が高く、投与期間は短く、肝機能検査値である AST は高い傾向があったが有意な差は認められなかった。

併用薬剤による影響を比較した結果を表 15 に示す。

表 15 併用薬剤による影響

	非腎機能障害群 (n = 523)	腎機能障害群 (n = 34)	<i>P</i>
全併用薬剤数	4.3 ± 3.2 (0-17)	4.7 ± 2.9 (0-12)	0.596 ^a
腎排泄型薬剤併用数	1.4 ± 1.2 (0-5)	1.9 ± 1.4 (0-5)	0.049 ^a
腎障害の報告がある 腎排泄型薬剤併用数	1.3 ± 1.1 (0-5)	1.8 ± 1.3 (0-5)	0.022 ^a
抗菌薬併用数	0.5 ± 0.7 (0-6)	0.7 ± 0.7 (0-2)	0.100 ^a
抗菌薬併用患者数(%)	187 (38.5%)	19 (55.9%)	0.018 ^c

消化性潰瘍治療薬	0.7 ± 0.7	1.1 ± 0.9	0.003 ^a
併用数	(0-4)	(0-3)	
H ₂ 受容体遮断薬	243	23	0.017 ^c
併用患者数(%)	(46.5%)	(67.6%)	
利尿薬併用数	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.042 ^a
	(0-3)	(0-1)	

抗菌薬併用患者数及び H₂受容体遮断薬併用患者数を除いて、平均 ± 標準偏差で示す

抗菌薬併用患者数及び H₂受容体遮断薬は併用患者数(併用率)で示し、他は併用薬剤数(最小－最大)で示す

a: Student *t* 検定

b: Welch's *t* 検定

c: χ^2 検定

全併用薬剤数は、腎機能障害群で 4.3±3.2、非腎機能障害群で 4.7±2.9 とほとんど差を認めなかった。一方、腎排泄型薬剤の併用数、消化性潰瘍治療薬の併用数、利尿薬の併用数および H₂受容体遮断薬の併用率は腎機能障害群において、非腎機能障害群より有意に大きかった。特に、消化性潰瘍治療薬併用数は非腎機能障害群で 0.7 剤に対し腎機能障害群では 1.1 剤と約 1.5 倍多かった。また、H₂受容体遮断薬に限ると、その併用率は非腎機能障害群で 46.5%であるのに対し腎機能障害群では 67.6%と約 1.5 倍高かった。利尿薬においては、併用数は少ないものの非腎機能障害群で 0.2 剤に対し腎機能障害群では 0.4 剤と 2 倍高かった。抗菌薬併用数については腎機能障害群で併用数が多い傾向にあったが有意差は認められなかった。しかし、抗菌

薬の併用率は非腎機能障害群で 38.5%であるのに対し、腎機能障害群では 55.9%と約 1.5 倍高く、有意に大きかった。腎排泄型薬剤のうち、腎機能障害の報告がある薬剤に限定して解析をおこなった結果、非腎機能障害群では 1.3 ± 1.1 、腎機能障害群では 1.8 ± 1.3 となり、有意差がみられた。

腎排泄型薬剤の併用数毎の腎障害発現数および発現率を比較した結果を表 16 に示す。各群間において、腎障害発現数に有意差は認められなかったが、腎排泄型薬剤の併用数が増えることにより、腎機能障害が発現しやすくなる傾向が認められた。

表 16 腎排泄型薬剤併用数ごとの腎機能障害発現率

腎排泄型薬剤 併用数	非腎機能障害群 (n = 523)	腎機能障害群 (n = 34)	腎機能障害 発現率(%)
0	131	5	3.68
1	178	11	5.82
2	113	8	6.61
3	67	6	8.22
4	20	1	4.76
5	14	3	17.65

χ^2 検定 $P=0.300$

投与開始時の腎機能による腎障害発現への影響を比較した結果を表 17 に示す。投与前の Scr が 1.2 mg/dL 以下の群と 1.2 mg/dL を超えている群において、腎障害発現率は Scr が 1.2 mg/dL 以下の群で 5.19%であるのに対し、1.2 mg/dL を超えている群では 14.29%と約 2.8 倍高かった。

表 17 投与開始時の腎機能の影響

	非腎機能障害群 (n = 523)	腎機能障害群 (n = 34)	Total (n = 557)	腎機能障害 発現率 (%)
Scr (mg/dL)				
≤ 1.2	475	26	501	5.19
1.2<	48	8	56	14.29
Total	523	34		6.10

χ^2 検定 $P=0.007$

考察

座間味らによる報告³⁴⁾においては、感染症の合併がエダラボンによる急性腎障害発現の危険因子として報告されている。この報告においては、患者背景や既往歴、合併症といった調査項目が主である。医薬品に関する項目としては、抗菌薬（アミノグリコシド系抗菌薬・ニューキノロン系抗菌薬）や非ステロイド性抗炎症薬、降圧薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬・アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬）の併用に限定して解析をおこなっている。本研究では、腎排泄型薬剤や薬効分類別の解析のみならず、全併用薬数での解析もおこなっており、併用薬による影響を調査する研究として新規性があると考ええる。

エダラボンの添付文書²³⁾およびインタビューフォーム²⁴⁾において、腎機能障害の発現率は0.58%とされている。本研究において腎機能障害が発現した患者は557例中34例（6.1%）であった。腎機能障害の発現率は異なるものの、一定数の患者において腎機能障害が発現することが確認された。

総併用薬剤数での比較においては両群で有意差が認められなかったが、腎排泄型薬剤だけの併用に絞り込むことにより、腎機能障害が有意に起こりやすくなる結果となった。このことより、エダラボン投与時に腎排泄型薬剤を併用することで腎機能障害の発現リスクが高まることが示唆された。

また、腎排泄型薬剤の多い薬効分類（抗菌薬、消化性潰瘍治療薬、利尿薬）に限定して比較をおこなった結果、利尿薬および消化性潰瘍治療薬において、2群間において有意差が認められた。さらに、消化性潰瘍薬治療薬のうち、特に腎排泄型薬剤の多いH₂受容体遮断薬のみで比較をしたところ、H₂受容体遮断薬を併用していた患者において、有意に腎機能障害発現率が高かった。

このことより、利尿薬、消化性潰瘍治療薬、特に H₂ 受容体遮断薬の併用がリスクファクターであると考えられる。

表 12 に示した患者背景因子の中では BUN のみで有意差が認められた。BUN は腎機能の指標の一つであるが、同様に腎機能の指標である Scr では有意差が認められなかった。一般的に BUN と Scr は相関する³⁸⁾ため、Scr でも差があると推測されるが、本研究では Scr の変動幅が少ないため、有意差が出にくかったと考えられる。そのため、Scr による影響を調べるために、投与前の Scr を 2 群化して比較した結果、投与開始時の Scr が 1.2 mg/dL より高い患者において、腎機能のさらなる低下が起こりやすいことが明らかとなった。

本研究においては、抗菌薬の有無だけでなく、抗菌薬の併用数による影響を検討した。他の報告で挙げられていた、抗菌薬の併用^{23),24)}は本研究においてもエダラボンによる腎機能障害のリスクファクターとして挙げられた。また、抗菌薬の併用は感染症の合併を意味するので、感染症の合併^{23),24),34)}もリスクファクターとなり得ると考えられる。抗菌薬の併用数は、腎機能障害発現のリスクファクターとして挙げられなかった。しかし、抗菌薬の併用自体がリスクファクターとして挙げられ、抗菌薬の中には腎排泄型の薬剤もあるため、感染症を合併した患者へ抗菌薬による治療をおこなう際には腎機能障害の発現に注意する必要があると考えられる。

エダラボンに腎排泄型の薬剤を併用することで腎機能障害を発症しやすくなるメカニズムについては不明である。エダラボンの未変化体の尿中排泄率は 0.68%である²⁴⁾。エダラボンの代謝物として、グルクロン酸抱合体は 83.17%、硫酸抱合体は 6.58%が尿中排泄されると報告されている。これらの抱合体は有機アニオンであり、腎尿細管に存在する有機アニオントランス

ポーターOAT1/3などのトランスポーターの基質となりうる³⁹⁾。一方、フロセミドなどの利尿薬やH₂受容体遮断薬はOAT1/3の基質であることが報告されており⁴⁰⁾、競合的な相互作用により上記抱合体の血中濃度が上昇し腎障害が引き起こされた可能性がある。ただし、抱合体に毒性があるのかどうかは不明である。

併用薬物の中に腎機能障害を引き起こす薬物が多く含まれている場合には、エダラボンとの併用が原因というよりも、その併用薬そのものが原因ということになる。例えば、抗菌薬であるバンコマイシンによる腎機能障害の発生頻度は2%程度と考えられており⁴¹⁾、抗菌薬併用時の腎機能障害の頻度に影響している可能性は否定できない。しかし、他の因子として挙げられた消化性潰瘍薬治療薬や利尿薬は、腎機能障害の頻度は極めて低く、今回の対象患者において併用された薬剤（表13）では、腎機能障害の発現率が1%を超えると明記されている薬剤は他にホスフルコナゾール(1.05%)のみである⁴²⁾。したがって、併用薬物そのものの影響で腎機能障害を生じた可能性は低いと考えられる。

エダラボン投与前には腎機能を確認し、腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが本研究においても示された。また、腎排泄型の薬剤、特に利尿薬および消化性潰瘍治療薬（中でもH₂受容体遮断薬）との併用により、腎機能障害が起こりやすくなることから、エダラボン投与時には併用されている薬剤にも注意する必要がある。

総括

本研究により、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果は、RBC が低い患者では期待できないことが明らかとなった。また、脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現リスクは、腎排泄型薬剤の併用により高くなり、特に利尿薬および消化性潰瘍治療薬（中でも H₂ 受容体遮断薬）の併用に注意が必要であること、Scr が 1.2mg/dL 以上に上昇している等、既に腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが明らかとなった。

こうした情報を基に薬剤師が医師へ処方提案することにより、医薬品の適正使用を推進できると考える。

謝辞

本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科臨床薬学センター 三原 潔 教授に厚く御礼申し上げます。

また、本論文の主査としてご審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科薬物動態学研究室 伊藤 清美 教授、副査としてご審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室 永井 尚美 教授に深謝いたします。

最後に、本研究の機会を与えてくださり、研究の推進に多大なるご支援を賜りました帝京大学臨床薬剤学研究室 安野 伸浩 教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) 佐藤一平：目で見る製薬産業 世界売上上位医薬品の創出企業の国籍
-2016年の動向-, 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.52, 51-54,
2017年12月
- 2) 津谷喜一郎：市場から撤退した医薬品, ファルマシア, 43, 1097-1102,
2007
- 3) 築茂由則, 鈴木孝昌, 内藤幹彦：コンパニオン診断薬の現状と今後の課
題, レギュラトリーサイエンス学会誌, 7(2), 71-80, 2017
- 4) Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase
in acute lung injury. *Eur J Pharmacol.* 2002 Sep; **451**(1): 1-10.
- 5) Tsujii S, Okabayashi T, Shiga M, Takezaki Y, Sugimoto T, Kobayashi
M, Hanazaki K. The effect of the neutrophil elastase inhibitor
sivelestat on early injury after liver resection. *World J Surg.* 2012
May; **36**(5): 1122-7.
- 6) Morimoto K, Nishimura K, Miyasaka S, Maeta H, Taniguchi I. The
effect of sivelestat sodium hydrate on severe respiratory failure
after thoracic aortic surgery with deep hypothermia. *Ann Thorac
Cardiovasc Surg.* 2011; **17**(4): 369-75.
- 7) Yamaguchi K, Sugasawa Y, Takeuchi K, Kumakura S, Iwanuma Y,
Kajiyama Y, Tsurumaru M, Nagaoka I, Inada E. Effect of sivelestat
on bronchial inflammatory responses after esophagectomy. *Int J Mol
Med.* 2011 Aug; **28**(2): 187-92.
- 8) Yamaki E, Ogata K, Hinohara H, Kadoi Y, Kunitomo F, Kuwano H.

Effects of neutrophil elastase inhibitor on postoperative cytokine levels in patients after esophagectomy. *Masui*. 2005 Aug; **54**(8): 884-8

- 9) Makino H, Kunisaki C, Kosaka T, Akiyama H, Morita S, Endo I. Perioperative use of a neutrophil elastase inhibitor in video-assisted thoracoscopic oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2011 July; **98**(7): 975-82.
- 10) Kawahara Y, Ninomiya I, Fujimura T, Funaki H, Nakagawa H, Takamura H, Oyama K, Tajima H, Fushida S, Inaba H, Kayahara M. Prospective randomized controlled study on the effects of perioperative administration of a neutrophil elastase inhibitor to patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2010 May; **23**(4): 329-39.
- 11) Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, Nitta T, Ochi M, Shimizu K. Effect of a neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Jun; **10**(6): 859-62.
- 12) Abe T, Usui A, Oshima H, Akita T, Ueda Y. A pilot randomized study of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Aug; **9**(2): 236-40.
- 13) Ryugo M, Sawa Y, Tankano H, Matsumiya G, Iwai S, Ono M, Hata H, Yamauchi T, Nishimura M, Fujino Y, Matsuda H. Effect of

- polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass: findings of a double-blind randomized study. *Surg Today*. 2006; **36**(4): 321-6.
- 14) Shingu Y, Shiiya N, Matsuzaki K, Kuniyama T, Murashita T, Matsui Y. Effect of sivelestat sodium on acute lung injury after aortic dissection. *Kyobu Geka*. 2008 Jun; **61**(6): 440-3.
 - 15) Aikawa N, Ishizaka A, Hirasawa H, Shimazaki S, Yamamoto Y, Sugimoto H, Shinozaki M, Taenaka N, Endo S, Ikeda T, Kawasaki Y. Reevaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study. *Pulm pharmacol Ther*. 2011 Oct; **24**(5): 549-54.
 - 16) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, Bernard G; STRIVE Study Group. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med*. 2004 Aug; **32**(8): 1695-702.
 - 17) 注射用エラスポール®100 『外国第Ⅱ相臨床試験結果の概要』：小野薬品工業株式会社, 2008 年 10 月
 - 18) Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. 2004; **66**: 1131-38.
 - 19) Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am*

Coll Cardiol. 2008 Sep 2; **52**(10): 818-27.

- 20) Mohiuddin MK, El-Asir L, Gupta A, Brown A, Torpey N, Ward M, Talbot D, Ahmed S. Perioperative erythropoietin efficacy in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Jan-Feb; **39**(1): 132-4
- 21) 注射用エラスポール®100 インタビューフォーム
- 22) Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev.* 2006 Spring; **12**(1): 9-20.
- 23) ラジカット®注 添付文書
- 24) ラジカット®注 インタビューフォーム
- 25) ラジカット®注に関する緊急安全性情報(イエローレター) : 三菱ウェルファーマ株式会社, 2002 年 10 月
- 26) Hishida A. Clinical analysis of 207 patients who developed renal disorders during or after treatment with edaravone reported during post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2007 Dec; **11**(4): 292-296.
- 27) Hishida A. Determinants for the prognosis of acute renal disorders that developed during or after treatment with edaravone. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Apr; **13**(2): 181-122.
- 28) Iwamura A, Watanabe K, Akai S, Nishinosono T, Tsuneyama K, Oda S, Kume T, Yokoi T. Zomepirac Acyl Glucuronide Is Responsible for Zomepirac-Induced Acute Kidney Injury in Mice. *Drug Metab Dispos.* 2016 Jul; **44**(7): 888-96.

- 29) Sueishi K, Mishima K, Makino K, Itoh Y, Tsuruya K, Hirakata H, Oishi R. Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002 Sep 13; **451**(2): 203-8.
- 30) Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, Sasaki T, Makino H. A novel free radical scavenger, edaravone, protects against cisplatin-induced acute renal damage in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Jun; **305**(3): 1183-90.
- 31) Iguchi T, Nishikawa M, Chang B, Muroya O, Sato EF, Nakatani T, Inoue M. Edaravone inhibits acute renal injury and cyst formation in cisplatin-treated rat kidney. *Free Radic Res.* 2004 Apr; **38**(4): 333-41.
- 32) Liu L, Song Y, Zhao M, Yi Z, Zeng Q. Protective effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Int Urol Nephrol.* 2015 Oct; **47**(10): 1745-52.
- 33) Sattarinezhad E, Panjehshahin MR, Torabinezhad S, Kamali-Sarvestani E, Farjadian S, Pirsalami F, Moezi L. Protective Effect of Edaravone Against Cyclosporine-Induced Chronic Nephropathy Through Antioxidant and Nitric Oxide Modulating Pathways in Rats. *Iran J Med Sci.* 2017 Mar; **42**(2): 170-178.
- 34) 座間味儀人, 相良英憲, 萱野由佳, 他 : エダラボンによる急性腎障害発現の危険因子解析 日本臨床救急医学会雑誌, 19, 461-5, 2016
- 35) Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.

- Nephron Clin Pract.* 2012; **120**(4): c179-84.
- 36) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th EDITION, McGraw-Hill Medical.
- 37) Drug Information Handbook, 2016-2017 – 25th editon, Wolters Kluwer.
- 38) 池田千恵子, 笹隈富治子 : 改訂 6 版 薬剤師のための臨床検査の知識, じほう
- 39) Mizuno N, Takahashi T, Iwase Y, Kusahara H, NIwa T, Sugiyama Y. Human organic anion ransporters 1 (hOAT1/SLC22A6) and 3 (hOAT3/SLC22A8) transport edaravone (MCI-186; 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) and its sulfate conjugate. *Drug Metab Dispos.* 2007 Aug; **35**(8): 1429-34.
- 40) Yin J1, Wang J1. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B.* 2016 Sep; **6**(5): 363-373.
- 41) 塩酸バンコマイシン点滴静注用 インタビューフォーム
- 42) プロジフ®静注液 添付文書